

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

288

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROUYER FRANÇOIS-JULES-JEAN-MARIE

Né le 23 Mai 1909, à Gacé (Orne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

DU TRAITEMENT
DES HÉMORRAGIES UTÉRINES
FONCTIONNELLES

PAR

LES BENZOATES DE FOLLICULINE
ET PAR LA LUTÉINE

Président : M. MOCQUOT, Professeur

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROUYER FRANÇOIS-JULES-JEAN-MARIE

Né le 23 Mai 1909, à Gacé (Orne)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

DU TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES UTÉRINES FONCTIONNELLES

PAR

LES BENZOATES DE FOLLICULINE ET PAR LA LUTÉINE

Président : M. MOCQUOT, Professeur

1936



Le Doyen. . . ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	N...
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	SERGENT.
Clinique propédeutique	BEZANÇON.
Clinique de la tuberculose.	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (HENRI), Pathologie médicale.
BERNARD (ÉTIENNE), Pathologie médicale.
BEZANÇON (JUSTIN), Hydrologie.
BOULIN, Pathologie médicale
BULLIARD, Histologie.
CATHALA, Pathologie médicale.
CHEVALIER, Pathologie médicale.
DOGNON, Physique.
FEY, Urologie.
GALLIARD, Parasitologie.
GASTINEL, Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES, Pathologie chirurgicale.
GAYET, Physiologie.
GIROUD, Histologie.
HAGUENAU, Pathologie médicale.
HALPHEN, Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD, Pharmacologie.
HUGUENIN, Anatomie pathologique.
JOANNON, Hygiène.
LABBÉ (HENRI), Chimie biologique.

MM.

LACOMME, Obstétrique.
LANTUÉJOUL, Obstétrique.
LAROQUE (Guy), Pathologie médicale.
LEMAIRE, Pathologie expérimentale.
LEVEUF, Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY, Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI, Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU, Pathologie médicale.
MOULONGUET, Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN, Pathologie médicale.
OBERLING, Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS, Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE, Médecine légale.
PORTES, Obstétrique.
RICHET, Physiologie.
SANNIÉ, Chimie biologique.
SÉNÈQUE, Pathologie chirurgicale.
TROIISER, Pathologie expérimentale.
TURPIN, Pathologie médicale.
VIGNES, Obstétrique.
WILMOTH, Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE, Pathologie chirurgicale.
BUSQUET, Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT, Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE, Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

ABRAMI	}	Clinique médicale.
ALAJOUANINE		
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR VALLERY-RADOT		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale
BROCO		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		

MM.

ECALLE
GUENIOT
LE LORIER
LÉVY-SOLAL
METZGER

V. — CHARGÉS DES COURS

MM.

CHAILLEY-BERT	Éducation Physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie Clinique
WEILL-HALLÉ	Puériculture
RUPPE	Stomatologie.

A MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FIANCÉE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ET MADAME BAILLEUL

A MON FRÈRE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

Très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BROcq

*qui nous a permis de
rassembler dans son ser-
vice les observations de
cette thèse.*

*Hommage de notre
profonde reconnaissance.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Comme stagiaire :

- 1927-8 : M. le Docteur CHEVRIER.
- 1928 : M. le Professeur WIDAL, *in memoriam*.
- 1929 : M. le Professeur LEJARS, *in memoriam*.
- 1929 : M. le Professeur BAUDOIN.

Comme externe :

- 1930 : M. le Docteur CHIFOLIAU.
- 1931 : M. le Professeur CLERC.
- 1932 : M. le Professeur OMBREDANNE.
- 1932 : M. le Docteur HALBRON.
- 1933 : M. le Professeur BEZANÇON.
- 1934 : M. le Professeur CHEVASSU.
- 1935 : M. le Docteur RAMADIER.
- 1935 : M. le Docteur GUILLEMOT.

Comme externe en premier :

- 1934 : M. le Professeur J.-L. FAURE.
- 1934 : M. le Professeur PROUST, *in memoriam*.

A M. LE DOCTEUR R. MORICARD

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE
ASSISTANT MÉDICAL A LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

*qui nous a inspiré
cette thèse et en a guidé
l'exécution.*

*En témoignage de très
vive gratitude et d'amitié.*

A MM. LES DOCTEURS BRAUN, DOUAY, LENORMAND,
PRIEUR

A NOS CONFÉRENCIERS

MM. LES DOCTEURS DE SÈZE ET SOULIE
MÉDECINS DES HOPITAUX

MM. LES DOCTEURS PLESSIER, JOURDAN, GUYEN,
DELAFONTAINE, VIALLE, SCHWOB,
BENAERTS, BLANQUINE

INTRODUCTION

Les phénomènes de développement de la muqueuse utérine qui précèdent la menstruation sont aujourd'hui bien connus. La folliculine et la lutéine associent leur action pour amener la muqueuse à l'état prémenstruel.

Une hémorragie se produit dans le chorion de la muqueuse qui desquame dans la cavité utérine.

Les mécanismes de cette hémorragie sont encore inconnus. Il semble qu'il s'agisse habituellement d'une diminution de la quantité de folliculine ou de lutéine présente sur l'utérus.

Dans certains états pathologiques où il n'existe aucune tumeur utérine, bénigne ou maligne, on constate l'apparition d'hémorragies dites fonctionnelles. Bouilly, en 1899, a le premier émis l'hypothèse de l'existence d'hémorragies d'origine ovarienne.

Les troubles fonctionnels de la ménopause peuvent s'accompagner d'hémorragies utérines. Il semble qu'il s'agisse de troubles de la fonction hormonale.

Le mécanisme des troubles de fonction hormonale est difficile à déterminer.

Moricard considère que l'analyse d'un trouble de fonction hormonale oblige à étudier le mécanisme de sécrétion de l'hormone, la réceptivité des tissus qui

subissent l'action hormonale et le mécanisme de la traversée des hormones dans l'organisme, ce qui revient à étudier tout spécialement leur élimination rénale.

Certaines hémorragies utérines sont souvent liées à des troubles de fonction hormonale.

Nous avons spécialement étudié les actions de la folliculine et de la lutéine dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles.

I

CYCLE GÉNITAL

L'appareil génital de la femme présente, pendant toute la durée de la vie génitale, des modifications de structure qui se reproduisent périodiquement suivant un rythme relativement fixe.

Heape, en 1898, étudiant les conditions de fonctionnement de l'appareil génital des singes supérieurs, donna le premier une description de ce cycle génital et étudia corrélativement l'état du tractus génital et l'état de l'ovaire.

De multiples recherches expérimentales ont été entreprises depuis lors sur les rongeurs et les primates. Les observations faites sur les singes supérieurs ont pu servir de transition aux observations faites en clinique humaine. Et actuellement le cycle génital de la femme est, lui aussi, bien connu. Il présente une particularité très spéciale : la menstruation.

Autrefois considérée comme une fonction antitoxique, la menstruation est en réalité un phénomène lié à l'absence de nidation de l'œuf.

L'ovaire conditionne les modifications cycliques du tractus génital.

A. — CYCLE DE L'OVAIRE

Si l'on examine les ovaires d'une femme qui vient d'avoir ses règles, on constate généralement dans l'un de ses ovaires une petite masse jaunâtre d'un demi-centimètre de diamètre qui est un corps jaune régressif, vestige du cycle qui vient de se terminer.

On constate aussi l'existence de petites cavités pleines de liquide, dont le diamètre n'atteint pas un demi-centimètre. Ce sont des follicules en développement. Et entre le dixième et le quinzième jours qui précèdent la menstruation suivante, le follicule est arrivé à maturité.

Il saille à la surface de l'ovaire, il contient environ 3 à 5 cmc. de liquide folliculaire. Lorsqu'il se rompt, une partie du liquide folliculaire passe avec l'ovule dans les trompes. La paroi du follicule subit alors la transformation lutéinique. Le corps jaune ainsi formé atteint très rapidement son complet développement, dépassant un peu le volume du follicule. Il est à son maximum dans les jours qui précèdent immédiatement les règles.

S'il n'y a pas eu fécondation, le corps jaune entre alors en régression et les règles se produisent, vingt-huit jours après le premier jour de la menstruation précédente, dans les cas typiques.

Tel est macroscopiquement le cycle de l'ovaire.

B. — CYCLE TUBAIRE

La muqueuse tubaire présente trois segments différents : ampullaire, isthmique, intra-utérin.

Il faut opposer les segments ampullaire et isthmique. Dans le segment ampullaire, la muqueuse forme une fine dentelle qui remplit la cavité de la trompe.

Ces franges tubaires sont constituées par un tissu conjonctif vasculaire revêtu d'un épithélium cylindrique dont quelques cellules sont ciliées.

Dans le segment isthmique, la muqueuse est moins haute et la lumière de la trompe est centrale et non pas morcelée par des franges comme dans le segment ampullaire.

L'étude histologique de la trompe entreprise en particulier par Cahen a démontré l'existence d'un cycle dans l'activité sécrétoire de la trompe.

Après la menstruation, la muqueuse présente un œdème des franges, l'épithélium est bas, les cellules ciliées prédominent.

Du cinquième au dixième jour, il y a prolifération des cellules épithéliales.

Du dixième au quinzième jour, les cellules sont plus hautes et l'on note des produits d'élaboration sécrétoire.

Du quinzième au dix-septième jour, on constate la chute de la partie la plus superficielle des éléments cellulaires.

Dans la période menstruelle, on retrouve l'œdème du stroma avec distension capillaire

B. — CYCLE UTÉRIN

La muqueuse utérine présente deux segments très différents dont les modifications ont été particulièrement étudiées par Schröder.

Seule la muqueuse du corps subit une desquamation périodique au moment de la menstruation.

Dans la muqueuse du corps, il faut distinguer deux couches : superficielle et profonde.

C'est la couche superficielle qui va subir la transformation déciduale lors de la fixation de l'œuf. Les éléments susceptibles de subir cette transformation constituent le chorion cytogène.

La couche profonde possède un chorion de potentialité limitée, beaucoup plus riche en éléments conjonctifs.

Ces modifications cycliques sont limitées à la période d'activité génitale. Après la ménopause, la muqueuse régresse et s'atrophie.

Après la chute de la partie superficielle de la muqueuse au cours de la menstruation, la réparation de la muqueuse se produit rapidement. Du quatrième au septième jour, on voit dans la partie de la muqueuse, restée en place, au contact du muscle utérin, de nombreuses mitoses se produire et vers le huitième jour, la muqueuse a repris son aspect caractéristique. Elle est constituée par des tubes glandulaires relativement droits, dirigés de la profondeur à la superficie. Ces tubes sont tapissés d'un épithélium cylindrique à noyau basal.

Dès le septième jour, on peut distinguer une couche

superficielle où tous les tubes sont rectilignes, où le chorion est peu riche en éléments cellulaires, et où la trame conjonctive est lâche. La couche profonde, au contraire, présente une trame conjonctive dense.

Au seizième jour, la muqueuse est beaucoup plus haute, les tubes glandulaires prennent une disposition hélicine de la profondeur à la superficie, donnant à la coupe un aspect festonné. Les tubes glandulaires sont doublés d'une forte paroi conjonctive.

Des signes d'activité sécrétoire se manifestent dans la partie superficielle. A l'opposé du pôle basal, occupé par le noyau, la cellule est distendue par les produits élaborés. Il existe, en outre, des signes prolifératifs avec mitoses. Le chorion subit également des modifications importantes. Il existe un œdème marqué entre les cellules, certaines de celles-ci ont un corps protoplasmique volumineux qui prépare la transformation déciduale possible.

Dans la partie profonde, les modifications ne sont pas aussi marquées et la structure fibro-blastique persiste. Vers le vingt-sixième, vingt-septième jour, des hémorragies apparaissent dans le chorion, annonçant la menstruation prochaine. Des plages hémorragiques de plus en plus nombreuses forment des nappes d'étendue variable, et des globules rouges infiltrent les tubes glandulaires.

On voit apparaître, d'autre part, des signes de dégénérescence surtout dans la partie superficielle des tubes glandulaires. Les noyaux deviennent pycnotiques, des éléments cellulaires envahissent les tubes glandulaires. Sous l'action de ce processus hémorra-

gique, la muqueuse se détache par lames et cette desquamation s'étend à tout le corps utérin.

Mais la partie profonde de certains tubes glandulaires reste au contact du muscle, et c'est aux dépens de ces tubes restés en place que se différencie la nouvelle muqueuse.

MUQUEUSE DU COL

La muqueuse cervicale ne présente pas comme la muqueuse du corps de desquamation périodique.

Les tubes glandulaires s'enfoncent dans le tissu conjonctif très dense du col. Il possède un épithélium cylindrique à noyau basal et dont la partie superficielle est distendue par les produits de sécrétion.

Le maximum d'activité sécrétoire de ces glandes correspond à l'intermenstrum.

Telles sont les modifications cycliques que l'on observe dans les différents segments du tractus génital.

Se basant sur les modifications macroscopiques de l'ovaire au cours du cycle, on divisa d'abord celui-ci en deux phases : folliculaire et lutéinique. En fait, cette division est inexacte, la phase lutéinique correspondant à la période de folliculinémie maxima. La période d'activité du corps jaune correspond au maximum de folliculine circulant dans le sang (Frank). On ne peut donc parler de phase folliculaire et de phase lutéinique.

Schröder et l'Ecole allemande, qui étudièrent surtout les modifications subies par la muqueuse du corps

utérin, furent amenés à considérer également deux phases pour l'ensemble du tractus génital :

Une phase proliférative, correspondant au développement folliculaire ;

Une phase sécrétoire, précédant la menstruation, et correspondant à l'activité du corps jaune.

Dans la phase dite proliférative, Schröder néglige qu'il existe des signes d'activité sécrétoire tubaire et cervicale. On ne peut donc se baser seulement sur les modifications de la muqueuse du corps pour diviser le cycle génital.

Ces critiques ont conduit Moricard à prendre, comme base du cycle génital, l'ovogénèse. La méiose peut être considérée comme le pivot du cycle génital.

A. — Dans un premier stade, l'ovocyte s'accroît sans qu'il y ait sécrétion endocrinienne du follicule, ni retentissement sur le tractus génital.

L'ovocyte, dans le cortex ovarien, accroît son diamètre. puis, très précocement, ce diamètre se stabilise.

B. — Dans un deuxième stade, les modifications de l'ovocyte vont correspondre à celle de l'ovaire et du tractus génital, et l'on peut isoler quatre périodes par rapport à l'ovogénèse. A ces quatre périodes correspondent quatre états différents du tractus génital.

a) La période première est celle d'*isolement ovocyttaire*, pendant laquelle le follicule se différencie. Le liquide folliculaire apparaît, les différents éléments du follicule se constituent.

Les cellules qui entourent l'ovocyte forment la couronne ovocyttaire, dont les cellules ont une pola-

rité qui n'est plus dirigée vers l'ovocyte. Ces cellules isolent l'ovocyte du liquide folliculaire et constituent la granulosa, qui est totalement avasculaire. Le liquide folliculaire représente le matériel de réserve de l'ovule. C'est un résidu vitellin.

La thèque qui l'enveloppe comprend deux assises : la thèque interne et la thèque externe. Seule la thèque interne est richement vascularisée (Bouin), elle est formée de trois à cinq assises de grosses cellules à cytoplasme clair. La thèque interne est la glande endocrine du follicule ovarien.

b) *La période de maturation ovocytaire,
ou de déclenchement de la méiose*

Lorsque le follicule est arrivé à maturité, immédiatement avant la rupture, il se produit un phénomène général dans la fonction sexuelle, c'est la réduction chromatique ou méiose qui est réalisée par une première mitose de maturation avec expulsion d'un globule polaire. A la division du noyau de l'ovocyte succède l'ovulation et l'ovule émigre dans la trompe. L'ovocyte commence alors sa deuxième mitose de maturation qui ne se terminera que s'il y a fécondation.

Ainsi, le noyau de l'ovocyte subit une double mitose qui réduit de moitié le nombre des chromosomes contenus dans le noyau de l'ovule. Lors de la fécondation, l'union du spermatozoïde et de l'ovule rétablit dans les cellules embryonnaires le nombre de chromosomes qui est constant dans les cellules d'une même espèce.

c) *La période de migration ovocytaire*

Pendant que l'ovocyte recueilli par la trompe chemine vers l'utérus, le follicule rompu différencie un corps jaune. La granulosa du follicule subit la transformation endocrinienne et devient une glande à sécrétion interne qui est le corps jaune. Les vaisseaux la pénètrent, les cellules augmentent, prolifèrent et pénètrent en bourrelet dans la cavité folliculaire qu'elles comblent en partie. Ces cellules lutéiniques sont séparées par une trame réticulaire, qui est la charpente du système vasculaire de la glande endocrine.

Les cellules de la thèque ne disparaissent pas. Elles sont dispersées dans un tissu conjonctif dense qui pénètre en coin dans les cellules lutéiniques.

Lorsque le corps jaune a atteint son plein développement, le tissu conjonctif augmente, une lame conjonctive se forme qui limite en dedans les cellules lutéiniques.

d) *La période de dégénérescence ovocytaire*

En l'absence de fécondation, l'ovule dégénère et à cette dégénérescence succède la régression du corps jaune, ce qui, habituellement, conditionne la chute de la muqueuse utérine.

Tel est le cycle génital où la fécondation n'a pas lieu. Cependant, il n'est pas absolument constant d'observer un follicule mûr au milieu de l'espace intermenstruel, ni

d'observer un corps jaune à maturité dans les jours qui précèdent les règles, et il peut y avoir menstruation sans corps jaune et même présence de follicules dans l'ovaire au moment des règles. Il y a seulement coïncidence habituelle entre le cycle ovarien et le cycle utérin.

A la période d'isolement ovocytaire correspond une phase proliférative de la muqueuse du corps. A la période de maturation et d'ovulation, ce sont les trompes et la muqueuse cervicale qui présentent le maximum d'activité de division et de sécrétion. La trompe est à son maximum de contractilité. Toutes ces conditions sont destinées à faciliter la fécondation.

La période de migration ovocytaire et de formation du corps jaune s'accompagne d'une nouvelle poussée proliférative et sécrétoire de la muqueuse du corps, tandis que celle du col et des trompes présente un repos relatif.

Enfin, lorsque l'ovocyte dégénère, il est incapable de se fixer sur la muqueuse utérine. Il y a alors régression du corps jaune. Des hémorragies apparaissent dans le chorion de la muqueuse qui desquame dans la cavité utérine, c'est la menstruation.

Habituellement, cette menstruation coïncide avec la présence dans l'ovaire d'un corps jaune régressif, mais ce n'est pas constant. Dans ce cas, l'hémorragie menstruelle se produit sur une muqueuse incomplètement différenciée.

Cette menstruation succède sans doute alors à l'atrésie folliculaire, mais il ne semble pas que les actions hormonales ovariennes interviennent exclusivement pour déclencher la menstruation.

II

ACTION DES HORMONES SUR LE CYCLE GÉNITAL ET L'ENSEMBLE DU TRACTUS GÉNITAL

Cette action peut être mise en évidence en substituant à la fonction ovarienne une injection hormonale chez un animal ovariectomisé.

A. — OVARIECTOMIE

Nous avons vu les modifications cycliques de la muqueuse utérine liées à l'activité de l'ovaire. La disparition de cette activité à la ménopause ou après ovariectomie en fait la preuve.

La castration est suivie de troubles régressifs plus ou moins marqués, mais constants et portant sur tout le tractus génital.

La vulve présente des phénomènes régressifs très particuliers.

En quelques mois, après ovariectomie, il y a déjà des signes de régression des petites lèvres et cette

régression porte à la fois sur leur longueur et leur épaisseur. Les grandes lèvres et les glandes de Bartholin sont également l'objet d'une régression moins facilement constatable.

Le vagin présente des troubles trophiques analogues. Normalement souple, humide, plissée, la muqueuse vaginale s'amincit, devient sèche et lisse. La distension vaginale, au moyen des valves du spéculum, diminue et peut même devenir douloureuse. Ces phénomènes sont d'ailleurs plus marqués après hystérectomie totale qu'hystérectomie subtotale.

Dans l'hystérectomie subtotale, le col est également régressif.

Après ovariectomie simple, bilatérale, il y a atrophie de la muqueuse du corps, et celle-ci est particulièrement caractéristique. Les tubes glandulaires s'atrophient, il n'y a plus de menstruation.

B. — ACTIONS HORMONALES

Ces modifications régressives du tractus génital après ovariectomie peuvent disparaître sous l'action d'un traitement hormonal.

A. — *Expérimentalement*

a) L'injection de folliculine entraîne chez les singes une congestion de la « peau sexuelle » (Allen, Courrier), une hypertrophie de la muqueuse vaginale, un déve-

loppement avec sécrétion de mucus de la muqueuse cervicale, une prolifération de la muqueuse du corps utérin. L'épithélium tubaire est également le siège de phénomènes de prolifération et de sécrétion.

Tous ces phénomènes reproduisent ceux que l'on observe au cours de la maturation ovocytaire.

La cessation des injections de folliculine entraîne un œdème du chorion de la muqueuse du corps, une hémorragie et une chute de la muqueuse dans la cavité, réalisant ainsi le cycle génital incomplet que l'on observe en l'absence de formation de corps jaune.

b) L'injection successive de *folliculine et lutéine* va réaliser la transformation de la muqueuse de type prémenstruel. Les tubes glandulaires de la muqueuse présentent des phénomènes d'activité sécrétoire que la folliculine seule ne peut réaliser. On a alors le cycle génital complet.

B. — *Chez la femme*

L'injection d'hormones chez la femme a permis d'obtenir des résultats thérapeutiques très importants.

L'injection de *benzoate de folliculine* chez des femmes castrées a permis le développement artificiel de l'appareil génital de la femme.

En 1935, à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca, Proust, Moricard et Palmer provoquent le développement vaginal dans des cas d'atrésie secondaire à la castration par l'injection de 30 mgr. de benzoate de folliculine et rendent à la malade la possibi-

lité de rapports sexuels, devenus impossibles depuis deux ans.

Ces études ont été étendues au développement artificiel de la muqueuse utérine chez des femmes ovariectomisées mais non hystérectomisées. Par l'injection de 30 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, on peut déclencher une hémorragie menstruelle.

Ces résultats sont en contradiction relative avec ceux de Kaufmann qui a également étudié le développement artificiel de la muqueuse et qui considère que ces doses de folliculine ne provoquent pas d'hémorragies.

Ces doses de développement artificiel peuvent être très fréquemment réduites lorsqu'il s'agit seulement de faire disparaître les troubles fonctionnels et généraux consécutifs à la castration. Des doses de 1 à 5 mgr. suffisent le plus souvent dans ce cas.

Dans la posologie de l'hormonothérapie, Moricard a pu montrer que le milligramme représente la dose usuelle des hormones.

Cette notion est en accord avec ce que l'on sait de la posologie de l'adrénaline et de la thyroxine.

Deux observations de traitement hormonal chez des femmes castrées confirment ces données.

OBSERVATION N° I

M^{me} B..., âgée de 46 ans, vient consulter le 13 octobre 1934 pour des troubles de ménopause chirurgicale.

HISTOIRE DE LA MALADIE

La malade a été opérée le 30 mai 1934, par Rouyer et Peytavin, d'hystérectomie subtotale pour fibrome du fond utérin adhérent au sigmoïde et polype muqueux.

Depuis juillet 1934, la malade présente des bouffées de chaleur très fréquentes, diurnes et nocturnes.

Depuis août 1934, elle se plaint de prurit vulvaire.

L'examen, pratiqué le 13 octobre, montre un col métritique et un vagin atrophique.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les 13 et 27 octobre 1934, la malade reçoit deux injections de 2 mgr. de benzoate de folliculine.

Après la première piqûre, l'état général est amélioré, il y a disparition du prurit vulvaire, mais les bouffées de chaleur persistent.

Les 9 et 23 novembre, on fait deux injections de 2 mgr. de benzoate de folliculine. Les 7 et 14 décembre, on fait encore deux injections de 2 mgr.

Après la sixième piqûre, les bouffées de chaleur ont complètement disparu et la malade ne revient plus.

Elle revient consulter le 6 février 1936, se plaignant de bouffées de chaleur très abondantes, et de prurit vulvaire. A l'examen, on constate une régression vulvaire

marquée avec rougeurs surtout dans la région de la glande de Bartholin. Il y a une régression cervicale. La distension vaginale est d'environ 1 cm. $\frac{1}{2}$. Il n'y a pas de régression du mamelon.

Les 6, 13 et 20 février 1936, on injecte 5 mgr. de benzoate de folliculine à chaque fois.

Après cette nouvelle série de piqûres, la malade présente un peu de céphalée, quelques nausées, mais les bouffées de chaleur sont beaucoup moins marquées, il n'y a plus de prurit vulvaire. La malade ressent quelques picotements dans les seins pendant huit jours.

Le 27 février, on injecte encore 2 mgr. et le 5 mars, 2 mgr. A l'examen, les petites lèvres sont en légère régression, mais la distension vaginale est normale.

Il y a une légère sécrétion mammaire.

RÉSULTAT

L'injection de 4 mgr. par mois de benzoate de folliculine fait céder les troubles fonctionnels.

L'injection de 15 mgr. de folliculine est nécessaire pour les faire disparaître et pour modifier les troubles trophiques consécutifs à la castration.

OBSERVATION N° II

M^{me} E..., âgée de 47 ans, vient consulter le 18 février 1935 pour des troubles de ménopause chirurgicale.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Elle a été opérée le 3 juillet 1934 pour fibrome antérieur avec annexes saines, par le Professeur Faure et Rouyer.

Depuis l'intervention, la malade présente des bouffées de chaleur fréquentes surtout à l'époque correspondant aux règles et des douleurs articulaires. Elle accuse, d'autre part, une sensation de gonflement abdominal surtout marqué à droite.

L'examen, pratiqué par le Professeur Fiessinger, a montré un gros rein droit mobile et une cirrhose hypertrophique du foie.

L'examen, pratiqué le 18 février 1935, montre une atrophie du col.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les 18, 21 et 25 février 1935, la malade reçoit trois injections de 1 mgr. de benzoate de folliculine.

Dès la première piqûre, les bouffées de chaleur diminuent.

Elle reçoit les 25 et 28 mars deux injections de 1 mgr.

Elle reçoit les 20 et 25 avril deux injections de 1 mgr.

Les 23, 26 et 29 mai, elle reçoit trois injections de 1 mgr.

Le 20 juin, on injecte en une seule fois 3 mgr.

Le 5 septembre, on injecte 3 mgr.

Le 7 novembre, on injecte 2 mgr.

La malade a reçu en tout 18 mgr. de benzoate de folliculine.

RÉSULTAT

Après chaque série, il y a amélioration et les bouffées de chaleur diminuent, mais, tous les mois, elles réapparaissent puis cessent sous l'action des piqûres.

III

LA MENSTRUATION MÉCANISME DES HÉMORRAGIES UTÉRINES

Les conditions qui déterminent la menstruation sont actuellement encore imparfaitement connues; cependant, certaines conclusions sont déjà possibles.

Pour les anciens auteurs, la menstruation représentait une fonction antitoxique, mais le rythme périodique en était inexpliqué.

Coste, Négrier, Rokitansky démontrèrent que, chez la femme, l'ovulation est spontanée et que la menstruation est en rapport avec l'ovulation.

Pouchet et Pflüger admirent que c'était par l'intermédiaire du système nerveux que le follicule déterminait la menstruation par excitation des filets nerveux ovariens et réflexe vaso-dilatateur au moment de la rupture du follicule.

Mais, ovulation et menstruation ne sont pas simultanées. D'autre part, si l'on énerve l'utérus et si l'on sectionne les nerfs de l'ovaire, la menstruation ne se produit pas moins (Halban).

Plus récemment, Vignes proposa une théorie anaphylactique de la menstruation, considérant les malaises et les troubles qui précèdent souvent la menstruation comme liés à un choc colloïdo-clasique.

Cotte, dans son traité sur *Les Troubles Fonctionnels de l'appareil génital de la Femme*, considère ces phénomènes comme une manifestation du déséquilibre vago-sympathique qui existe à cette période, plutôt que comme la cause même de la menstruation.

Prenant, étudiant, en 1898, les fonctions du corps jaune, Ancel et Bouin admirent que c'est le corps jaune qui tient sous sa dépendance la menstruation.

Depuis, Halban, Seitz notèrent que la destruction ou l'excision d'un follicule mûr ou d'un corps jaune en période d'état, ne suffisent pas à arrêter la menstruation. Seitz et Corner admirent alors que c'est la régression du corps jaune qui provoque l'hémorragie menstruelle.

Dans les conditions physiologiques, la folliculine est présente quand la lutéine conditionne l'apparition de la dentelle utérine, décrite par Bouin et Ancel. La lutéine, injectée seule, est inactive sur l'utérus de castrat (Allen). L'injection de lutéine n'empêche pas le développement utérin provoqué par la folliculine (Moricard). D'où il faut conclure qu'il n'y a pas d'antagonisme fonctionnel entre folliculine et lutéine.

On peut conclure de ces expériences que les phénomènes normaux préparatoires à la nidation de l'œuf nécessitent une action associée de la folliculine et de la lutéine. L'utérus a une réceptibilité variable à l'action de la lutéine et cette variation est fonction de la quan-

tité de folliculine présente sur l'utérus (Moricard).

Dans la production de l'hémorragie utérine, l'action de la lutéine n'est cependant pas indispensable. Allen, en 1932, chez les chimpanzés, a pu provoquer la menstruation par la seule injection de folliculine, cette menstruation se produisant lors de la cessation des injections de folliculine ($C^{18}H^{22}O^2$). Kaufmann n'a pu obtenir des phénomènes analogues par l'injection de benzoate de folliculine.

Dans l'aménorrhée, l'injection de benzoate de folliculine à des doses de 6 à 8 mgr., l'injection de mitosine à la dose de 2 à 4 mgr. de complexe hormonal peuvent déclencher l'apparition d'une hémorragie menstruelle (Moricard).

Hartmann semble avoir montré que, chez la guenon, on peut faire apparaître une hémorragie utérine par l'injection d'extrait antéhypophysaire sur un utérus incomplètement développé.

Ces faits obligent à dissocier le développement de la muqueuse utérine lié à l'action des hormones ovariennes et la production d'hémorragies utérines déterminées par des mécanismes dont certains sont encore inconnus.

On sait l'influence de causes occasionnelles multiples et parfois minimes sur l'apparition de la menstruation. Il semble que l'antéhypophyse soit souvent en cause dans ce cas. Hill et Parkes, en 1931, établissent expérimentalement que c'est le coït qui détermine la sécrétion antéhypophysaire chez la lapine. M. Phail, en 1933, montre que chez la femelle de furet en rut, la vue du mâle peut suffire à déclencher cette sécrétion.

Il semble que ces faits posent la question d'autres influences hormonales dans le déterminisme de l'hémorragie menstruelle. L'influence des mécanismes nerveux n'est pas encore déterminée et leur action est vraisemblable.

Cependant, il semble que c'est une variation d'un équilibre hormonal, qui soit le facteur principal du déclenchement de l'hémorragie menstruelle, et que la diminution brusque de la quantité de folliculine ou de lutéine présente sur l'utérus entraîne l'apparition d'une hémorragie.

On admet à l'heure actuelle que l'extrait lutéinique est antihémorragique. Nous verrons que cette action ne s'oppose pas à celle de la folliculine. Loin d'être antagonistes, folliculine et lutéine peuvent parfois avoir une action parallèle sur les hémorragies utérines, réussissant dans quelques cas à bloquer ces hémorragies.

OBSERVATION N° III

M^{me} M..., âgée de 41 ans, vient consulter pour des hémorragies en octobre 1934.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis 1931, les règles sont irrégulières.

Depuis 1933, les règles sont plus abondantes, plus longues et durent environ huit jours. Elles surviennent, tantôt toutes les trois semaines, tantôt tous les deux mois.

En juillet 1934, la malade est réglée du 20 au 28.

En août, il y a aménorrhée.

En septembre, il y a reprise de l'hémorragie qui l'amène à consulter en octobre. Elle a saigné abondamment à plusieurs reprises : du 18 au 20, du 22 au 26 septembre, et le 12 octobre.

Le 30 octobre, l'hémorragie persiste, et la malade est hospitalisée.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 17 ans.

Elle n'a jamais eu ni enfant, ni fausse couche.

Elle a présenté, à plusieurs reprises, des poussées de furonculose.

L'EXAMEN

pratiqué le 30 octobre 1934, montre :

Un utérus gros et irrégulier. La corne gauche est irrégulière. L'hystérométrie donne 8 cm.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Malgré le repos, l'hémorragie persiste depuis le 18 septembre. Les 5, 8 et 11 novembre, on fait une injection d'hormone lutéinique (environ 1 mgr. de lutéine par injection, en tout 3 mgr.).

Le 11 novembre, l'hémorragie s'arrête après la troisième piqûre d'hormone lutéinique.

Le 12 novembre, on fait une injection de 5 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine.

Il n'y a pas reprise de l'hémorragie, la malade ne saigne plus. Le 24 novembre, l'utérus paraît moins gros, l'hystérométrie donne 7 cm.

En décembre, la malade est réglée normalement du 13 au 7.

En janvier 1935, il y a aménorrhée, bouffées de chaleur, insomnie. Une poussée de furonculose se produit.

En février, les règles réapparaissent du 3 au 7, assez abondantes.

En mars, elle a des bouffées de chaleur du 2 au 8. Le 18 les règles surviennent très abondantes. Le 21, on fait une injection de 2 mgr. de benzoate de folliculine, de même le 23, en tout 4 mgr.

Les règles s'arrêtent le 22.

En avril, il y a aménorrhée.

En mai, la malade est réglée du 5 au 8, très abondamment. Le 6, on fait une injection de 2 mgr. de benzoate de folliculine, de même le 9 mai, en tout 4 mgr.

Du 5 au 29 mai, la malade ne saigne pas. Le 30 mai, il y a reprise de l'hémorragie qui persiste assez abondante jusqu'au 2 juin.

Le 3 juin, on injecte 2 mgr. de benzoate de folliculine. Le 15 juin, la malade saigne un peu.

En juillet, août et septembre, les règles sont normales, et durent deux ou trois jours.

En octobre, il y a aménorrhée, avec bouffées de chaleur et étourdissements.

En novembre, la malade est réglée du 11 au 19. Il y a réapparition des douleurs lombaires disparues depuis un an.

En décembre, les règles sont normales, du 20 au 23, sans bouffées de chaleur ni douleurs lombaires.

Même état en janvier 1936. De juin 1935 à janvier 1936, la malade n'a subi aucun traitement.

RÉSULTAT

L'injection de lutéine a bloqué une hémorragie utérine.

L'injection de benzoate de dihydrofolliculine et de benzoate de folliculine n'a pas entraîné d'hémorragies et paraît avoir raccourci leur durée.

Actuellement, l'établissement de la ménopause se poursuit.

OBSERVATION N° IV

M^{me} L..., âgée de 38 ans, vient consulter le 12 novembre 1934, pour des ménorragies alternant, depuis 1933, avec des périodes d'aménorrhée.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Jusqu'au mois de juin 1933, les règles sont normales.

De juin à novembre 1933, il y a aménorrhée. Une hémorragie survient le 7 novembre et elle se prolonge jusqu'au 28 décembre.

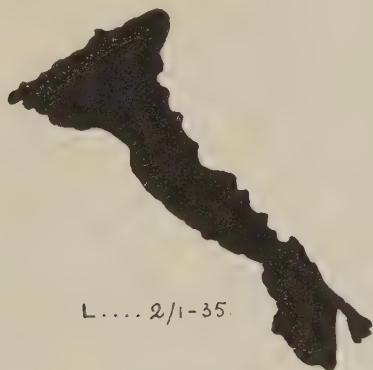
En janvier et février 1934, il y a, à nouveau, aménorrhée.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

En novembre 1934, on fait trois injections d'hormone lutéinique, les 12, 14 et 16 novembre, en tout 3 mgr.

Le 17 novembre, après trois piqûres d'hormone lutéinique, l'hémorragie s'arrête le lendemain, la malade présente quelques palpitations.

Le 1^{er} décembre, la malade perd de nouveau depuis le 22 novembre. Elle a des pertes blanches, ressent une



L.... 2/1-35.

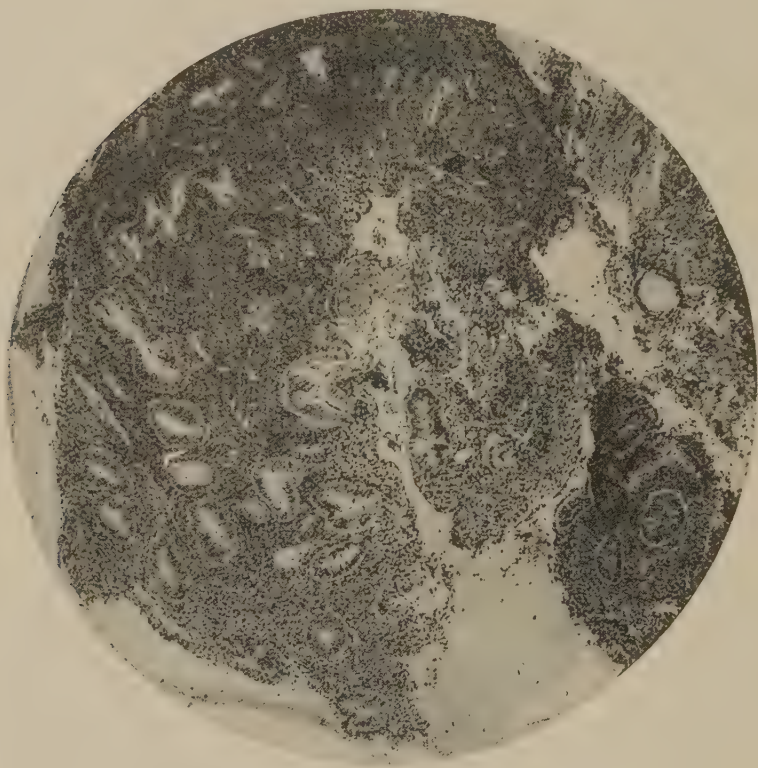
douleur dans la fosse iliaque droite. On reprend le traitement par l'hormone lutéinique et l'on fait sept injections de 1 mgr. les 10, 11, 12, 13, 14, 17 et 18 décembre 1934.

L'hémorragie persiste assez abondante jusqu'au 14 décembre ; elle s'arrête du 14 au 19, puis reprend jusqu'au 28 décembre. Elle s'arrête encore et reprend de nouveau le 4 janvier.

Un lipiodol, fait le 2 janvier 1935, montre une grande cavité finement crénelée, vraisemblablement hyperplasique avec aspect déchiqueté à la partie inférieure.

Un curettage, fait le 7 janvier 1935, montre l'existence d'hémorragies dans le chorion de la muqueuse, qui a les caractères folliculiniques (tubes glandulaires de forme

hélicine, épithélium haut, cylindrique, noyau ovoïde médian, présence de mitoses, pas de signes d'activité sécrétoire évidente ni de transformation déciduiforme).



Coupe de muqueuse utérine montrant les caractères
de l'action folliculinique

Après le curettage, les règles apparaissent une fois, du 10 au 20 mars, très abondantes.

En avril, mai et juin, il y a aménorrhée, bouffées de chaleur peu marquées. Le 1^{er} juillet, la malade pèse 95 kgr.

RÉSULTAT

L'injection d'environ 10 mgr. de lutéine n'a pas modifié les évolutions des hémorragies. L'état de la muqueuse utérine ne traduit pas de façon évidente l'existence d'une action lutéinique. La ménopause, annoncée par l'aménorrhée, les bouffées de chaleur et l'augmentation du poids, a succédé au curettage et au traitement hormonal.

OBSERVATION N° V

M^{me} R..., âgée de 43 ans, vient consulter le 29 novembre 1934, pour des règles prolongées. Ces accidents se répètent depuis un an.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis 1933, les règles durent quatre à cinq jours, s'arrêtent une journée puis reprennent pendant deux à trois jours. Parfois, les règles sont très abondantes, à type hémorragique.

En octobre 1934, la malade est réglée du 22 au 26.

En novembre, elle perd du 20 au 25, puis l'hémorragie reprend le 28, ce qui l'amène à consulter.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 15 ans.

Elle a été opérée d'appendicectomie en 1924, et aurait grossi depuis.

Elle a été soignée pour métrite en 1925.

Elle a eu trois enfants (19, 15, 13 ans), pas de fausse couche.

L'EXAMEN

pratiqué le 29 novembre 1934, montre un utérus un peu gros, une corne droite légèrement irrégulière.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les 29 et 30 novembre 1934, on fait une injection d'hormone lutéinique, en tout 2 mgr.

Après la deuxième injection, les pertes de sang cessent, mais la malade fait un peu de fièvre, et présente une douleur dans la région vésiculaire. Il semble qu'il s'agisse d'une crise de lithiase biliaire, on supprime alors le traitement hormonal.

Les règles surviennent normales, du 20 au 25 décembre, puis du 20 au 26 janvier.

RÉSULTAT

L'injection de 2 mgr. d'hormone lutéinique semble avoir arrêté l'hémorragie abondante qui l'amenait à consulter. Mais, une crise douloureuse dans la région vésiculaire a suivi les injections. La malade n'a pas été suivie depuis.

OBSERVATION N° VI

M^{me} S..., âgée de 51 ans, vient consulter le 19 novembre 1934, pour des hémorragies.

HISTOIRE DE LA MALADIE

En septembre, la malade a eu des règles prolongées à type hémorragique, accompagnées de bouffées de chaleur, de sueurs, de rougeurs de la face.

En octobre, elle est réglée du 14 au 18.

En novembre, les règles surviennent du 21 au 30, elles sont plus abondantes.

En décembre, la malade perd de nouveau abondamment, du 7 au 14 et du 17 au 21.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 13 ans.

Elle a 8 enfants, elle a fait 4 fausses couches.

En 1932, elle est venue consulter pour métrorragies, un lipiodol fut pratiqué dans le service et la malade fut traitée par le filhos.

L'EXAMEN

pratiqué le 19 novembre 1934, montre un utérus sensiblement normal, l'ovaire droit est palpable.

Un lipiodol est pratiqué et montre une image normale.

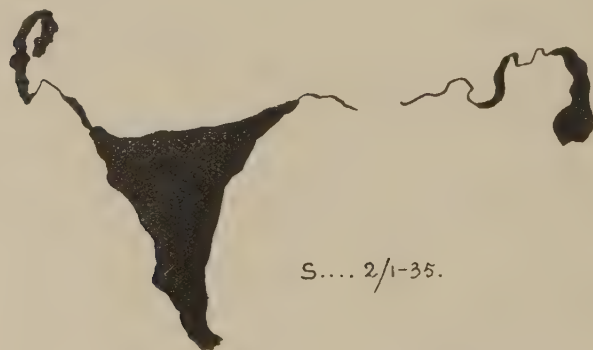
ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les 17, 18, 19, 21 et 24 décembre 1934, on fait une injection d'hormone lutéinique (en tout environ 5 mgr.).

Me S.	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31
1934																
oct.																
																
nov.										Lipoudol						
																
déc.																
1935																
janv.																
févr.																
mars																

Le 21 décembre, après la quatrième piqûre, l'hémorragie s'arrête.

En janvier, il y a aménorrhée, la malade présente des pertes blanches liquides. Elle se plaint de douleurs lombaires.



S.... 2/1-35.

Un *lipiodol*, pratiqué le 2 janvier 1935, montre un utérus intolérant, la malade accuse une douleur lorsque 3 cmc. sont injectés. En poussant légèrement la pression,

on obtient l'image d'une cavité pleine, à peu près régulière, les trompes sont injectées.

En février, il y a aménorrhée, la malade accuse quelques bouffées de chaleur. Elle a des pertes blanches.

En mars, la malade est réglée du 1 au 9.

La malade revient en juillet. Il y a eu aménorrhée depuis le mois de mars.

RÉSULTAT

L'injection de 5 mgr. de lutéine a arrêté une hémorragie abondante durant depuis quinze jours.

Dans les mois suivants, sauf en mars, il y a eu aménorrhée. Le traitement hormonal semble avoir hâté l'apparition de la ménopause.

OBSERVATION N° VII

M^{me} W..., âgée de 43 ans, vient consulter le 5 novembre 1934 pour des ménorragies durant depuis avril 1934.

HISTOIRE DE LA MALADIE

En mars, la malade a été réglée normalement.

En avril, elle a perdu du sang pendant un mois.

En mai, elle a été réglée huit jours, puis de nouveau six jours.

En juin, les règles se sont prolongées un mois, et se sont arrêtées après un traitement par l'ergotine.

Me W.	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31
1934																
mars																
																
avril																
																
mai																
																
juin																
juil.																
																
août																
sept.																
oct.																
nov.	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
déc.																
1935																
janv.																
févr.																
mars																
avril																
mai																
juin																

;

En juillet, août, septembre, la malade a présenté des règles normales.

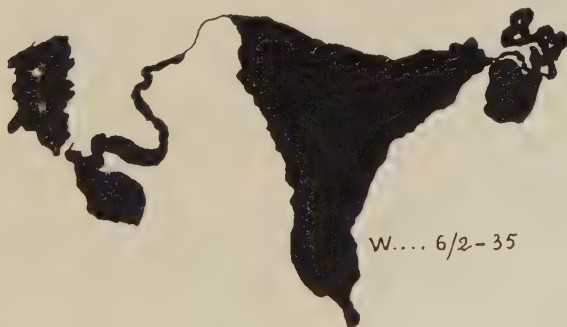
En octobre, elle a perdu pendant tout le mois, avec un seul jour d'arrêt.



Depuis avril 1934, la malade présente plusieurs fois par jour des bouffées de chaleur.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 15 ans, elle a eu 5 enfants, 4 fausses couches.



L'EXAMEN

pratiqué le 5 novembre 1934, montre un utérus un peu gros, l'hystérométrie donne 7 cm.

Un lipiodol, pratiqué le 6 novembre 1934, montre une cavité utérine remplie, avec un contour très finement

dentelé, ce qui peut être interprété comme traduisant une certaine hyperplasie de la muqueuse.

La trompe gauche est légèrement injectée.

La tension artérielle est de 12 $\frac{1}{2}$ -7.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Du 5 au 15 novembre, la malade reçoit 10 unités par jour d'insuline, en tout 100 unités : les hémorragies persistent.

Les 19, 21, 22, 23 et 24 novembre, elle reçoit à chaque fois environ 1 mgr. d'hormone lutéinique (en tout 5 mgr.).

Les hémorragies cessent après la troisième piqûre d'hormone lutéinique.

En décembre, l'hémorragie reprend le 21. Les 24, 26 et 27 décembre, on injecte à chaque fois 1 mgr. d'hormone lutéinique.

L'hémorragie s'arrête encore à la troisième piqûre d'hormone lutéinique.

Le 20 janvier, l'hémorragie reprend. Les 22, 23, 24 et 25 janvier, on refait une injection de 1 mgr. environ d'hormone lutéinique (en tout 4 mgr.).

Les règles s'arrêtent le 26 après la quatrième piqûre.

En février, il y a aménorrhée, bouffées de chaleur fréquentes. La malade a maigri de 9 kgr. depuis novembre.

Un *lipiodol*, fait le 6 février, montre un aspect frangé de la muqueuse et une grande cavité, les trompes sont injectées.

Le 17 mars, l'hémorragie reprend ; le 25, on fait une injection de 1 mgr. d'hormone lutéinique, on la répète le 26 et le 27.

L'hémorragie s'arrête le 25 mars.

En avril, la malade est réglée normalement du 23 au 31.

En mai, les règles sont également normales du 13 au 21. La malade pèse 80 kgr.

En juin, il y a aménorrhée, bouffées de chaleur intenses.

Le 1^{er} juillet, l'hystérométrie donne 9 cm. La malade pèse 82 kgr. 500.

RÉSULTAT

A quatre reprises, les hémorragies abondantes s'arrêtent après les injections d'hormone lutéinique. En février, après trois séries de piqûres, de 5, 4 et 3 mgr., il y a aménorrhée. Il semble que l'on ait accéléré l'apparition de la ménopause.

OBSERVATION N° VIII

M^{me} J..., âgée de 25 ans, vient consulter le 25 avril 1935, pour des ménorragies.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Avant le mois d'août 1934, la malade présentait des règles durant de huit à dix jours.

Depuis le mois d'août, les règles durent de quinze à vingt jours.

En mars 1935, elle a été réglée du 3 au 8, puis, après un intervalle d'une journée, l'hémorragie a repris et a duré environ dix jours.

En avril, les règles surviennent du 5 au 8, après un arrêt de deux jours, l'hémorragie reprend. Elles durent encore le 25 avril, lorsque la malade vient consulter.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 12 ans. On ne note pas d'antécédents particuliers.

L'EXAMEN

pratiqué le 25 avril 1935, montre un utérus en antéversion, un col normal. Le corps utérin a une consistance inégale mais n'est pas modifié dans sa forme. L'ovaire droit est palpable, un peu sensible.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Le 25 avril, on injecte 3 mgr. de benzoate de folliculine, les 27 et 29, 2 mgr.

L'hémorragie persiste jusqu'au 2 mai. Elle reprend

Mo J.	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31
1934																
janv.																
févr.																
mars																
avril																
														3F	2F	2F
mai	:	:														
juin																
																lipiodol
juil.																

du 29 mai au 6 juin, s'arrête un jour; puis recommence très peu abondante jusqu'au 12. Les 13, 15 et 17 juin, on injecte, à chaque fois, 2 mgr. de benzoate de folliculine.

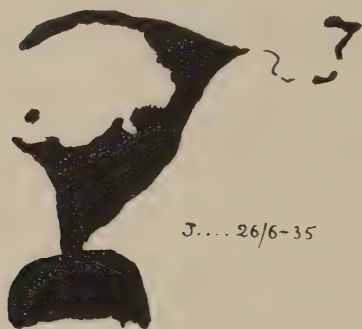
Jusqu'au 17 juin, la malade saigne un peu. Le 17 juin, la malade ne perd plus, mais le 20, quelques pertes rosées réapparaissent.

Au cours du traitement, on ne note pas de modifications de l'état de l'utérus, dont la consistance cependant paraît plus irrégulière, surtout sur la corne droite et au niveau de l'isthme. Il semble qu'il existe un petit nodule plus dur, du volume d'un pois en cet endroit.

Un lipiodol, pratiqué le 26 juin 1935, montre un fibrome sous-muqueux.

La malade est opérée le 5 juillet 1935 de myomectomie par voie vaginale par le Docteur Palmer.

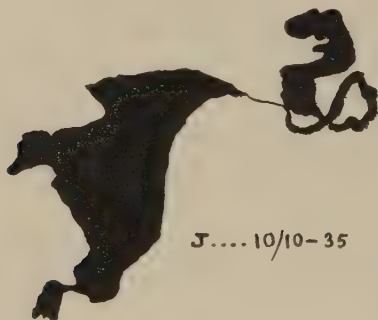
L'examen histologique du fragment retiré, pratiqué par le Docteur Moricard, montre une muqueuse hyper-



J.... 26/6-35

plasique, dont les tubes glandulaires représentent un stade folliculinique.

L'épithélium est haut, cylindrique. Les noyaux sont



J.... 10/10-35

ovoïdes et situés généralement dans la région moyenne de la cellule. Les mitoses sont nombreuses.

La paroi du tube glandulaire ne subit pas de déformation par les épines conjonctives.

Le chorion est œdématisé, les hémorragies sont nombreuses.

Il semble important de remarquer l'existence de troubles de l'organisation de la muqueuse. On trouve

quelques invaginations de l'épithélium dans la lumière du tube glandulaire. Certains éléments qui se trouvent invaginés dans la lumière des tubes, sont en voie de pycnose.

Il n'existe pas de zone caractéristique de transformation déciduale.

A l'imprégnation argentique, par la méthode de Da Fano, les éléments de l'épithélium des tubes glandulaires présentent une zone de Golgi étroite et condensée. De la profondeur vers la superficie, on trouve le noyau, la zone de Golgi, le pôle apical de la cellule. L'espace qui sépare la zone de Golgi et le pôle apical est minime. Le corps cellulaire est presque entièrement occupé par le noyau.

En certains endroits, on trouve des invaginations qui se font dans la lumière des tubes glandulaires, de façon concentrique. L'imprégnation de la zone de Golgi montre un véritable télescopage des tubes glandulaires invaginés les uns dans les autres.

Les éléments du chorion ont une zone de Golgi qui n'a pas subi de modifications importantes.

En conclusion, l'examen histologique montre l'existence d'une action folliculinique. Il est actuellement impossible d'interpréter ces images de déformation des parois des tubes glandulaires. Celles-ci traduisent à l'évidence un trouble d'organisation de la muqueuse. Des images de cet ordre peuvent être observées expérimentalement sur l'utérus des rongeurs, mais leur signification physio-pathologique est encore imprécise. Il est actuellement impossible de savoir si de telles images traduisent un trouble quantitatif des actions hormonales ou un trouble de réceptivité utérine.

La malade est toujours suivie dans le service, les règles surviennent irrégulièrement sans hémorragie.

RÉSULTAT

Au cours du traitement, la malade a reçu 13 mgr. de benzoate de folliculine. A chaque injection de benzoate de folliculine, les hémorragies se sont arrêtées, mais ont repris au bout de deux ou trois jours.

OBSERVATION N° IX

M^{me} F..., âgée de 27 ans, vient consulter le 26 août 1935, pour des ménorragies.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Depuis 1933, les règles sont plus abondantes, se prolongent au moins quinze jours, parfois même tout le mois. La malade a été traitée sans succès par les anti-hémorragiques. L'abondance des hémorragies a nécessité en janvier 1935 l'hospitalisation à Bichat, où deux transfusions de 150 et de 130 gr. ont été pratiquées.

L'examen génital et sanguin est resté négatif.

En mai, la malade a perdu du 5 au 15 et du 25 au 31.

En juin, la malade a perdu du 1^{er} au 18 et du 21 au 30.

En juillet, elle a perdu tout le mois.

En août, l'hémorragie a duré du 10 au 26, elle a été très abondante.

ANTÉCÉDENTS

La malade a été réglée à 13 ans. Elle a été normalement réglée jusqu'à 25 ans, il y a deux ans. Les règles duraient deux jours.

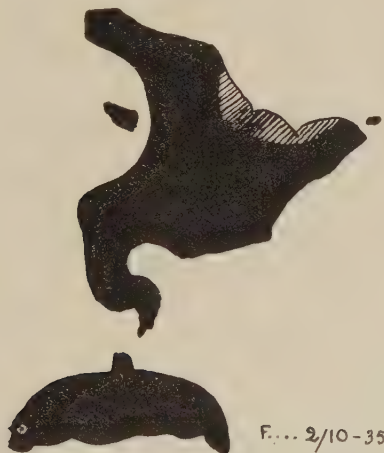
Elle n'a pas eu d'épistaxis au moment de sa formation. Elle n'a jamais eu de céphalée, ni de douleurs à l'apparition de ses règles.

Elle n'a jamais présenté ni fausse couche, ni période d'aménorrhée.

Elle se fait facilement des ecchymoses.

Sa mère aurait eu des hémorragies à 40 ans, sans que l'on ait jamais trouvé de fibrome. Elles auraient disparu au bout de deux ans.

Sa sœur a été bien réglée jusqu'à 23 ans. A cet âge,



elle a eu un enfant sans hémorragie importante. A 28 ans, elle a présenté des ménorragies irrégulières qui ont nécessité des transfusions. Actuellement âgée de 32 ans, elle ne présente plus d'hémorragies depuis quatre ans.

L'EXAMEN

pratiqué le 26 août 1935, montre un utérus un peu gros, dur et légèrement irrégulier, particulièrement à la face antérieure. Le col est normal, l'ovaire gauche est palpable.

Le signe du lacet est positif. Le temps de saignement est de 2 minutes $\frac{1}{2}$, le temps de coagulation est de 6 minutes $\frac{1}{2}$.

La tension artérielle est de 13-7.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

Les règles réapparaissent le 8 septembre. Le 12 septembre, on injecte 4 mgr. de benzoate de folliculine; le 16, on injecte 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine.

Le 16, l'hémorragie s'arrête, mais elle reprend le lendemain.

Un lipiodol, pratiqué le 20 octobre, montre deux fibromes sous-muqueux.

La malade hospitalisée sort du service. Elle est opérée en province d'hystérectomie subtotala au mois de décembre, et l'on trouve deux fibromes sous-muqueux.

RÉSULTAT

Chez cette malade présentant un utérus fibromateux, l'injection de 4 mgr. de benzoate de folliculine et de 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine n'a pas accentué les hémorragies. Celles-ci, au contraire, ont cessé pendant vingt-quatre heures après la piquûre, puis ont repris.

*
* *

Devant toute hémorragie utérine, il est absolument indispensable de rechercher d'abord une tumeur bénigne ou maligne de l'utérus.

L'examen gynécologique, l'examen du col au spéculum, l'hystérométrie et, au moindre doute, l'hystérographie au lipiodol, suivie de curettage explorateur et

d'examen histologique, doivent tout d'abord éliminer ces affections.

L'examen général recherchera une lésion cardiaque, des troubles de la crase sanguine, une insuffisance hépatique.

Dans un certain nombre de cas, le diagnostic d'hémorragies utérines lié à un trouble fonctionnel ovarien sera probable.

Les hémorragies présentent un caractère de périodicité, un caractère discontinu, de rythme plus ou moins régulier qui les rapproche de la menstruation.

Ces hémorragies peuvent survenir à toute période de la vie génitale, parfois après une gestation ou une fausse couche, mais beaucoup plus fréquemment à la période d'installation de la ménopause.

L'action des hormones ovariennes sur ces hémorragies est certaine, mais il est difficile de poser les indications du traitement hormonal, car nous n'avons pas encore une idée très précise des conditions qui déterminent l'apparition des hémorragies physiologiques et pathologiques.

La persistance de ces hémorragies peut être liée à une insuffisance de réparation de la muqueuse, d'où l'indication possible de la folliculine, mais sous une forme à action prolongée et lentement dégressive, sous la forme de benzoate de dihydrofolliculine et de folliculine. La folliculine normale, étant d'élimination très rapide, doit plutôt déclencher des phénomènes hémorragiques.

La lutéine stabilise en quelque sorte l'état utérin, ce qui peut assurer secondairement l'arrêt de l'hémorragie ou sa diminution. A l'heure actuelle encore, la difficulté d'obtenir l'hormone lutéinique a empêché jusqu'ici l'étude détaillée de cette thérapeutique.

Nous avons employé, dans le traitement de ces hémorragies fonctionnelles, deux produits :

La folliculine, sous la forme de benzoate de folliculine

et de benzoate de dihydrofolliculine (1), préparés selon la technique de Girard.

La lutéine, sous forme d'un extrait de corps jaune de truie, préparé par séparations fractionnées au moyen de l'éther de pétrole (2), suivant les techniques d'Allen.

Chez le lapin qui a reçu des injections de folliculine, cet extrait glandulaire lutéinique provoque des transformations pseudogestatives de la muqueuse utérine. La dose qui provoque cette transformation chez une lapine de 1.200 gr. a été prise comme unité. Elle correspond à environ 1 mgr. de substance active.

(1) Benzo-gynoestryl Roussel, sous la forme ordinaire (1 mgr. par ampoule et sous la forme concentrée (5 mgr. par ampoule).

(2) Hormoflaveine Byla.

CONCLUSIONS

1^o L'injection de benzoate de folliculine à des doses de 1 à 10 mgr. n'a pas une action hémorragique sur la muqueuse utérine.

2^o L'injection de 1 à 10 mgr. de folliculine peut même faire cesser momentanément certaines hémorragies utérines.

3^o Dans les hémorragies fonctionnelles, l'injection d'hormone lutéinique à des doses de 1 à 5 mgr. semble avoir une action freinatrice.

4^o Dans les hémorragies fonctionnelles de la ménopause, l'injection de lutéine semble accélérer l'apparition de l'aménorrhée ménopausique.

VU : *Le Doyen,*
M. ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*
M. MOCQUOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (Edgar). — The oestrus cycle in the mouse. (*The. Anat Rec.*, t. 21, p. 43, 1921.)
- ALLEN (E), DOISY. — An ovarian hormone. A preliminary report on its localization, extraction, and partial purification, and action in test animals. (*J. A. M. A.*, t. 81, p. 819, 1923.)
- ALLEN (E). — The menstrual cycle in the monkey, effect of double ovariectomy and injury to large follicles. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, t. 23, p. 434, 1926.)
- ALLEN (E). — Menstruation. (*J. A. M. A.*, t. 104, p. 1901, 1935.)
- ALLEN (Williard), CORNER. — Physiology of the corpus luteum, normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. (*Amer. J. Physiol.*, t. 88, p. 340, 1929.)
- ALLEN (W. M.) and MEYER (R. K.). — Quantitative separations of progesterin from oestrin in extracts of corpus luteum. (*Amer. J. Physiol.*, t. 106, p. 55, 1933.)
- ALLEN (W. M.) and MEYER (R. K.). — Physiology of the corpus luteum IX. The inhibition of Oestrin by progesterin. Containing extracts of the corpus luteum. (*Anat. Rec.*, t. 61, p. 427.)
- BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Recherche sur les fonctions du corps jaune gestatif. 1^o Sur le déterminisme de la préparation de l'utérus à la fixation de l'œuf (*J. de Physio. et de Path. générale*, t. 12, p. 1, 1910.)

- ASCHEIM (S.). — Ueber die funktion des ovariums. (Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynakologie zu Berlin, séance du 22 janvier 1926. *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, t. 90, p. 387, 1926.)
- BOUILLY. — Métrorragies dans les kystes simples. Métrorragies d'origine ovarienne. (*La Gynécologie*, 1899.)
- BOUIN (P.). — Notions nouvelles sur l'histophysiologie de l'ovaire en dehors de la gestation. (*Presse Méd.*, n° 47, p. 788, 1925.)
- CAHEN. — Les modifications de la trompe utérine chez la femme et leur déterminisme. (*Arch. de Méd. expérimentale*, t. 4, p. 1, 1928.)
- COLLIP (J. B.), SELYE (H.), ANDERSON (E. M.) and THOMSON (P. L.). — Production of oestrous : Relationship between active principles of the placenta and pregnancy blood and urine and those of the anterior pituitary. (*J. A. M. A.*, t. 101, p. 1553, 1935.)
- CORNER (G. W.). — On the origine of corpus luteum on the saw from both granulosa and theca interna (*Amer J. of Anat.*, t. 26, p. 117, 1919.)
- CORNER (G. W.). — Experiments of the function of the corpus luteum (T. 38, p. 8, 1928.)
- CORNER (G. W.) et ALLEN (W.). — Physiology of the corpus luteum. Production of a special uterine reaction (progestional prolifération) by extracts of the corpus luteum. (*Amer. J. Physiol.*, t. 88, p. 326-339, 1929.)
- COTTE (G.) et PALLOT (M^{lle} G.). — A propos des hormones ovariennes : influence du corps jaune sur le cycle oestrien. (*C. R. S. Biol.*, t. 99, p. 69, 1928.)
- COTTE (G.). — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (2^e édition, Masson, 1931.)
- COURRIER. — Le cycle sexuel chez la femelle des mammifères. Etude de la phase folliculaire. (*Thèse de Strasbourg*, 1924.)
- COURRIER — Les Hormones sexuelles femelles. (*C. R. S. Biol.*, t. 107, p. 1367, 1931.)

- COURRIER (R.) et GROS (G.). — Action de la folliculine chez le singe mâle impubère. Apparition d'une « peau sexuelle ». (*C. R. S. Biol.*, t. 118, p. 68, 1925.)
- EVANS (H. M.) et SWEZY. — Ovogenesis and the normal follicula cycle in adults mammalia. (*Mem. Univ. Calif. Berkeley California*, 1935)
- FOSTER (M. A.) and HISAW (F. L.). — Experimental ovulation and the resulting pseudo pregnancy in anoestrous cat. (*Anat. rec.*, t. 62, p. 75, 1935.)
- FRAENKEL (L.). — Weitere mitteilungen uber die funktion der corpus luteum. (*Zeutralbl. f. Gynäk.*, an 28, p. 621, 1904.)
- FRANK (R. T.). — The female sex hormone. (*Th. Springfield Edit.*, 1929.)
- GIRARD. — La chimie des hormones sexuelles. (*Bull. Soc. de Chim. Biol.*, t. 15, p. 562, 1933.)
- HEAPE. — The sexual season of mammals. (*Q. J. M. S.*, t. 44, 1900.)
- HILL (M.) et PARKES (A. S.). — Growth and regression of follicles in oestrus rabbit. (*J. of Physiol.*, t. 80, p. 174, 1933.)
- JAYLE (F.). — Effets physiologiques de la castration chez la femme. (*Revue de Gynéc. et de Chirur. abd.*, n° 3, p. 403, 1897.)
- MORICARD (R.). — Follicule en voie de transformation lutéinique avec ovule inclus en mitose de maturation. Définition de l'action des mitosines A et B. (*Soc. Anat.*, 2 mars. *Annales d'Anat. Pathol. et d'An. Méd. chir.*, an. 10, p. 328-331, 1933.)
- MORICARD (R.). — Relations entre les mitoses de maturation ovulaire et la formation du corps jaune après injection d'urine de femme enceinte à la souris impubère. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 113, p. 303, 1933.)
- MORICARD (R.). — Des relations possibles entre le déclenchement des mitoses de maturation de l'ovocyte et les hormones contenues dans le liquide folliculaire. (Congrès de Gynéc. du 7 au 9 mai. *Rev. Fr. de Gynéc. et d'Obst.*, an 29, n° 6, p. 734 à 751, 1934.)

- MORICARD (R.). — Mitosines. Folliculine. Lutéine. (*Paris Méd.*, an 25, p. 101, 1935.)
- MORICARD (R.). — Ovaire et Hormone de croissance. Mitosine gamétotrope. Folliculine. Lutéine. (*An. de Th. Biol.*, n° 4, p. 311, janv. 1935.)
- MORICARD (R.) et VILA. — De l'existence de 2 maxima dans l'élimination urinaire de mitosine coïncidant respectivement avec la méiose et la menstruation. (*Bull. de la Soc. d'Obs. et de Gynéc. de Paris*, n° 10. Séance du 2 décembre 1935.)
- PARKES (A. S.) et ZUCKERMAN. — The menstrual cycle of the primates. II. Some effects of oestrin on baboons and macaques. (*Amer. J. of Anat.*, t. 65, p. 279, 1932.)
- PARKES (A. S.). — The functions of corpus luteum. IV. The relation of oestrin to the luteal phase of the oestrous cycle. (*Proc. Roy. Soc.*, t. 107, p. 188, 1930.)
- PHAIL (M. C. M. K.). — Studies on the hypophysectomised ferret. VII. Inhibition of ovulation on the mated oestrous ferret. VIII. Effect of the administration of anterior lobe extract. Prolan and the two combined. (*Proc. Roy. Soc.*, t. 114, p. 129, 1933.)
- PRATT. — The corpus luteum in relation to menstruation and pregnancy. (*Endocrinology*, t. 11, p. 195, 1927.)
- PRENANT (A.). — La valeur morphologique du corps jaune, son action physiologique possible. (*Rev. Gén. des Sciences pures et appliquées*, t. 9, p. 646, 1898.)
- VIGNES. — Notes et recherches sur la menstruation. (*Th. de Paris*, 1914.)
- VIGNES (H.). — La théorie anaphylactique de la menstruation. (*Presse Méd.*, 1926.)

ACHEVÉ D'IMPRIMER

LE PREMIER AVRIL MIL NEUF CENT TRENTE-SIX
SUR LES PRESSES DE L'IMPRIMERIE ALENÇONNAISE
(ANCIENNES MAISONS POULET-MALASSIS, RENAULT-
DE BROISE ET G. SUPOT RÉUNIES), RUE DES MARCHERIES,
ALENÇON, F. GRISARD, ADMINISTRATEUR.

